

Ze zahraničního tisku

Neuropatie indukovaná chemoterapií

(Chemotherapy-induced neuropathy)

Většina nemocných s nádorovým onemocněním je léčena chemoterapií. Chemoterapie potlačuje především nádorové buňky, ale působí rovněž na rychle se dělící buňky normální tkáně (střevní sliznice, kostní dřeň, lymfatická tkáň). Moderní chemoterapeutika jsou více selektivně zaměřena na cílové nádorové buňky a mají méně vedlejších účinků (střevních potíží, anémie, leukopénie, trombocytopenie, imunitní deficit). Je pak paradoxní, že nedělící se neurony a podpůrné buňky periferního nervového systému jsou těmito soudobými protinádorovými léky poškozovány. A právě periferní neurotoxicita bývá limitujícím faktorem chemoterapie. Nemocní nejsou schopni dokončit předepsané kúry chemoterapie pro rozvoj chemoterapií indukované neuropatie (CIN). Primární senzitivní a autonomní neurony se nacházejí mimo centrální nervový systém, a tedy nejsou chráněny mechanismem krevně mozkové bariéry. Jejich kapiláry mají fenestrované stěny, takže snadno dochází k průstupu molekul mezi kapilární krví a extracelulárním prostorem ganglií. Dlouhé axony periferních nervů jsou velmi citlivé na poškození energetického metabolismu či na změny struktur sloužících axonálního transportu. Poškození mikrotubulů má za následek poruchu axonálního transportu. Léky působící na zvýšenou mitochondriální aktivitu nádorových buněk postihují právě axonální transport neuronů. A konečně neurony mají pochody programované smrti, které jsou velmi citlivé na poškození DNA.

Na rozdíl od gastrointestinálních či hematologických projevů neexistuje pro CIN nějaká pro- tektivní strategie léčby. Z pohledu neurologa je diagnóza toxické neuropatie stanovena na základě anamnézy, klinických a elektrofyziologických nálezů, a na znalosti klinického obrazu neuropatie zapří- činěné jednotlivými chemoterapeutiky. Většinou se jedná o toxické neuropatie s postižením dlouhých vláken a s převahou postižení senzitivních vláken či neuropatie čistě senzitivní. Léky obsahující platinu způsobují senzitivní ganglionopatii. Tíže neuropatie bývá v závislosti na dávce léku a progresi neuropatie se zastaví s ukončením chemoterapie. Chemoterapeutika obsahující platinu jsou však výjimkou z tohoto pravidla a progresi senzitivních poruch pokračuje ještě po dobu několika měsíců po vysazení léku („coasting“). Při použití několika protinádorových neurotoxických léků může dojít

k synergickému působení s následným rozvojem těžké neuropatie. Tento fenomén však ještě ne- byl systematicky testován. Předcházející zánětlivé neuropatie však predisponují daného jedince pro rozvoj CIN. Další faktory jako fokální radioterapie či intratekální podání léků může ovlivnit neurotoxicitu daného léku. Neurolog pečující o nemocné léčené pro nádorové onemocnění, u kterých se objevila neuropatie, musí najít odpovědi na tyto otázky:

1. Jsou dané příznaky projevem periferní neuropatie?
2. Je neuropatie způsobena vlastním one- mocněním či léčbou?
3. Má se léčba změnit či zastavit vzhledem k neuropatii?
4. Jaká je nejlepší podpůrná léčba pro bolest či fyzikální terapie pro daného nemocného?

V popředí pak zůstává preventivní přístup. Léčba vedoucí ke zlepšení poškozeného peri- ferního nervového systému dosud neexistuje. Symptomatická a doplňková léčba je nezbytná ke zlepšení kvality života těchto nemocných.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika, Pardubická krajská
nemocnice, a. s.

Windebank AJ, Grisold W.
J Periph Nerv Syst 2008; 134: 27–46.

Metabolický syndrom a rezistence na intravenózní trombolýzu u ischemické cévní příhody v řečišti a. cerebri media

Metabolite syndrom and resistance to i. v. thrombolysis in middle cerebral artery ischemic stroke

Metabolický syndrom (MetS) se vyznačuje zvýšeným vaskulárním rizikem spojeným s metabolickými abnormitami zahrnujícími centrální typ obezity, aterogenní dyslipidémii, hypertenzi a hyperglykémii. Nahromadění těchto rizikových faktorů vede ke zvýšení individu- álního rizika vaskulární nemoci, a to zvýšeným rozvojem aterosklerózy i rozvojem diabetu typu 2. MetS se stává významným problémem, a to jeho celosvětovým rozšířením i narůstající pre- valencí. MetS je nezávislým rizikovým faktorem pro ischemickou CMP. MetS byl již opakovaně diskutován z hlediska primární i sekundární prevence CMP, ale dosud nebyl posouzen

z hlediska prognózy akutní ischemické CMP. MetS je charakterizován prozánětlivým a pro- trombotickým stavem, inzulinovou rezistencí, což dohromady zhoršuje výsledný stav CMP. Navíc MetS je vysoce rezistentní k arteriální rekanalizaci po trombolytické léčbě. Autoři se proto rozhodli zhodnotit roli MetS u nemoc- ných s ischemickou CMP v řečišti a. cerebri media (MCA). Druhotným cílem studie bylo zhodnocení vztahu etiologie CMP v řečišti MCA a léčebné odpovědi po intravenózním podání trombolýzy.

Autoři zahrnuli do studie svých 100 postup- ně přicházejících nemocných s okluzí MCA, u kterých byla podána i. v. trombolýza. Uzávěr MCA byl prokázán transkraniální dopplero- vou sonografií (TCD). Byli vybráni ti nemocní, u kterých nedošlo ke kompletní rekanalizaci MCA do 24 hodin po podání i. v. trombolýzy. Nemocní byli sledováni TCD. Padesátosm ne- mocných (58 %) splnilo kritéria MetS a NIHSS skóre při přijetí bylo v průměru 17. U 42 % nemocných nedošlo k trombolýze a 53 % nemocných mělo špatný výsledný stav (modifikované Rankino- vo skóre > 2). Na podkladě multivariačního logis- tického regresního modelu byl prokázán MetS jako nezávislý rizikový faktor rezistence vůči trombolýze.

MetS je tedy nepříznivým nezávislým riziko- vým faktorem pro selhání i. v. trombolýzy.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika, Pardubická krajská
nemocnice, a. s.

Arenillas JF, Ispierro L, Milán M,
Escuder D, Pérez de la Oss N, et al.
Neurology 2008; 71: 190–195.

Léčba warfarinem vede k větším intracerebrálním hematomům

(Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas)

Léčba warfarinem při vzniku intracerebrálního krvácení (ICH) je nezávislým prognostickým faktorem mortality nemocných s ICH. Pochopení mechanismů, kterými warfarin zhoršuje výsle- dek léčby ICH, je důležité již pro velmi narůstající počet nemocných s ICH na antikoagulační léčbě. V současnosti tvoří tyto nemocní téměř 20 % všech ICH. Mezi faktory ovlivňujícími výsledek léčby ICH je objem hematomu při vstupním

vyšetření, intraventrikulární propagace krvácení, nárůst hematomu v průběhu hospitalizace. A tyto parametry mohou být ovlivněny léčbou warfarinem. Pokud je hlavním parametrem nepříznivého výsledku expanze hemoragie v průběhu hospitalizace, pak by rychlá úprava koagulopatie vedla ke zlepšení výsledného stavu. Pokud by byl nepříznivý výsledek v závislosti jak na zvětšení hemoragie tak na intraventrikulární extenzi, pak by rychlá úprava koagulopatie již neměla efekt na výsledný stav. K provalení hematomu do komor totiž došlo dříve, než bylo možno upravit koagulopatii.

Autoři se v prezentované studii snažili o stanovení predikčních faktorů velikosti ICH při přijetí a dále o posouzení vztahu INR a počátečního objemu hematomu.

Soubor 258 nemocných s ICH představoval všechny nemocné s ICH přijaté v průběhu roku 2005 (Cincinnati, USA). Velikost hematomu byla stanovena na podkladě CT mozku při přijetí (výpočet: a. b. c./2). Dále bylo hodnoceno INR při přijetí, věk, rasa, pohlaví, protidestičková léčba, lokalizace hematomu a doba od vzniku CMP po zhotovení CT. Z celkového počtu 258 nemocných bylo 51 léčeno warfarinem. Hodnoty INR byly přiřazeny k objemu hematomu (INR do 1,2: 13,4 ml; INR 1,2–2,0: 9,3 ml; INR 2,1–3,0: 14,0 ml; INR nad 3,0: 33,2 ml). Nemocní s INR nad 3,0, s lobárně uloženými ICH a s kratším intervalem mezi vznikem CMP a CT měli hematomy s větším objemem. Léčba warfarinem s INR nad 3,0 je spojena s větším objemem ICH a následně i s vyšší mortalitou.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a. s.

Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M,
Sekar P, Kleindorfer D.
Neurology 2008; 71: 1084–1089.

Léčba okulárních příznaků u myastenie

(Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis)

Cílem léčby okulární myastenie (OM) je zredukovat okohybné příznaky a potíže a rovněž zabránit či zpomalit progresi do generalizované myastenie (GM). Spektrum léčby zahrnuje inhibitory acetylcholinesterázy (nejčastěji pyridostigmin), kortikoidy, imunosupresiva (azatioprin, mykofenylát, cyklosporin A), tymektomií, krytí oka (kvůli diplopii) i mechanické pomůcky ke korekci ptózy. Dosud nebyla provedena randomizovaná studie k vyhodnocení účinnosti používané léčby různých okulárních příznaků.

V praktickém přístupu nejsou pochyby o době nasazení léčby, ale o mohutnosti klinického účinku a zejména o dostatečných důkazech pro ten který postup léčby. Výrazné pochybnosti jsou při posuzování účinku kortikoidů na diplopii. Vzhledem k tomu, že neexistuje stupnice, která by kvantifikovala okulární příznaky u myastenie, vytvořili autoři studie vlastní škálu očních příznaků, a to na podkladě výběru 3 položek z užívané kvantitativní škály příznaků u nemocných s myastenii (QMG).

V souboru 35 nemocných s OM byly oční příznaky hodnoceny vždy pouze jedním investigátorem, a to pomocí ocular-QMG subskóre. Nemocní byli léčeni buď samotnými inhibitory acetylcholinesterázy či kortikoidy. Hodnocen byl efekt léčby, včetně nástupu remise choroby, a rovněž výskyt vedlejších účinků kortikoterapie. Monoterapie inhibitory acetylcholinesterázy byla použita u 8 nemocných, u dalších 6 nemocných byly pak přidány kortikoidy a 21 nemocných bylo již od začátku léčeno současně kortikoidy. Léčba byla rozdělena na období (epochy). Celkem bylo použito 14 epoch terapie I-ACHE a 27 epoch kortikoterapie. Největší zlepšení očních příznaků MG bylo v průběhu epoch kortikoterapie a pak teprve v průběhu I-ACHE epoch. Ke kompletnímu vymizení okulárních příznaků došlo ve 29 % při I-ACHE epochách a u 70 % epoch kortikoterapie. Nejvýraznějším nežádoucím účinkem kortikoterapie byla porucha glukózové tolerance (67 %) a redukce kostní denzity (20 %).

Autoři doporučují okulární QMG subskóre pro hodnocení OM a prokázali větší účinnost kortikoterapie vzhledem k okulárním příznakům.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a. s.

Bhanushali MJ, Wu J, Benarar M.
Neurology 2008; 71: 1335–1341.

Symptomatické mozkové krvácení a rekanalizace po systémovém podání trombolýtika (rt-PA)

(Symptomatic intracerebral hemorrhage and recanalization after IV rt-PA)

Intravenózní podání tkáňového aktivátoru plazminogenu (rt-PA) je jedinou povolenou léčbou akutní ischemické CMP. Je nutno léčit 8 nemocných, aby u jednoho nemocného došlo k úplné úpravě neurologického nálezu při kontrole po 3 měsících. Symptomatické intracerebrální krvá-

cení je nepříjemnou a obávanou komplikací i. v. podání rt-PA. V originálním klinické studii (NINDS rtPA Trial) došlo u 6,4 % nemocných ke vzniku intracerebrálního krvácení ve srovnání s 0,6 % nemocných, kterým bylo podáno placebo. V evropské studii (ECAS) s aplikací trombolýtika se do 6 hodin od vzniku rozvinulo mozkové krvácení ve 20 % ve srovnání se 7 % u placebové skupiny. Při bližším rozboru byly odhaleny rizikové faktory hemoragie v rámci i. v. trombolýzy – tíže klinického deficitu, expanze či edém na CT mozku, starší věk, pozdní podání rtPA. Tento nálezní vedl k vytvoření hypotézy, že přetrvávají okluze cévy po rtPA je spojena se zvýšeným rizikem krvácení.

V prezentované multicentrické studii byli nemocní léčeni rtPA do 3 hodin od vzniku CMP trvale monitorováni transkraniální dopplerovou ultrasonografií (TCD). Mozkové krvácení bylo diagnostikováno na podkladě nového CT mozku, které bylo provedeno pro zhoršení klinického nálezu (o 4 a více bodů dle NIHSS škály) v průběhu 72 hodin od začátku léčby. Jako špatný výsledek bylo považováno skóre 3–6 dle modifikované Rankinovy škály při kontrole po 3 měsících. Časná rekanalizace byla hodnocena dle škály TIBI (Trombolysis in Brain Ischemia). Pro detekci rizikových faktorů bylo použito zpracování mnohotnou logistickou regresní analýzou.

Ve 4 univerzitních centrech bylo léčeno 349 nemocných, podání rtPA s mediánem 134 ± 32 minut, střední věk 69 ± 13 let, 186 mužů (53 %), medián NIHSS skóre před léčbou 16 bodů (12–20), medián sledování TCD byl 130 minut (+40), na konci infuze s rtPA nedošlo k rekanalizaci u 135 nemocných (35 %), k částečné rekanalizaci u 101 (29 %) a k úplné u 113 (32 %). Symptomatická intracerebrální hemoragie se prokázala u 26 nemocných (7,4 %). Ze 135 nemocných bez rekanalizace se u 18 (13 %) prokázala hemoragie ve srovnání se 4 (4 %) u 101 nemocných s částečnou a 4 (3,5 %) ze 113 s úplnou rekanalizací. Po statistické analýze se zpracováním věku, pohlaví, bazálního NIHSS skóre, tlaku krve a doby do zahájení léčby, měli nemocní s perzistentní okluzí 6 × větší riziko pro rozvoj intracerebrálního krvácení.

Přetrvávají uzávěry cévy po ukončení infuze rtPA je nezávislým predikčním parametrem pro rozvoj symptomatického cerebrálního krvácení u systémové trombolýzy.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a. s.

Saqqur M, Trisvgoulis G, Molina CA,
Demchuk AM, Siddiqui M, Alvarez-Sabin J.
Neurology 2008; 71: 1304–1312.

NGX-4010, náplast s vysokou koncentrací kapsaicinu: randomizovaná dvojité slepá studie

NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study

Postherpetická neuralgie (PHN) se vyznačuje chronickou bolestí a vzniká na podkladě reaktivace viru varicella zoster. Možnosti léčby PHN jsou obvykle omezeny vzhledem k výrazným vedlejším účinkům a špatnou tolerancí podávaných léků (tricyklická antidepresiva, opioidy, antikonvulziva), jejich pomalým nástupem účinku (tricyklická antidepresiva a antikonvulziva), nutnosti titrace dávky a rovněž nutností podání v několika dávkách během dne. Tyto limitace léčby PHN vedly k vývoji léků aplikovaných lokálně, bez systémového působení ke zvládnutí této formy neuropatické bolesti. Kapsaicin je agonista

vaniloidních receptorů 1 a má prokázaný efekt u bolestivých syndromů, včetně PHN a bolestivé diabetické neuropatie, a to ve formě lokální aplikace. Kapsaicin vede k aktivaci vaniloidních receptorů na iontových kanálech nocicepčních nervových vláken, vede k jejich depolarizaci s následným vznikem akčních potenciálů. Po expozici kapsaicinu nastává desenzitizace senzitivních vláken, což vede k inhibici transmise bolesti.

NGX-4010 je dermální náplast obsahující kapsaicin ve vysoké koncentraci (8%) a byla použita v randomizované, dvojité slepé, 12týdenní klinické studii, jejímž účelem bylo posoudit účinnost a bezpečnost jedné 60 minut trvající aplikace NGX-4010 u nemocných s PHN. Studie se zúčastnilo 402 nemocných, kteří byli randomizováni do dvou větví – s vysokou (8%) a nízkou (0,04%) koncentrací kapsaicinu v náplastové formě. Tito nemocní byli ve věkovém rozmezí 18–90 let, trpěli bolestí v rámci PHN nejméně 6 měsíců a průměrná úroveň bolesti byla 3 až

9 dle škály NPRS (Numeric Pain Rating Scale). Změny v NPRS byly mezi týdnem 2 a týdnem 8 v hodnotě -29,6 % pro skupinu 1, respektive -19,9 % pro skupinu 2. Z vedlejších účinků se jednalo o změny krevního tlaku, které kolísaly s úrovní bolesti, a byly nejčastější v den přiložení náplasti, dále se objevily přechodné erytémy a bolesti v místě přiložení náplasti. Jedna 60minutová aplikace HGX-4010 v náplasti poskytne rychlou a trvající úlevu od bolesti u nemocných s PHN. Aplikace není provázena žádnými závažnějšími nežádoucími příhodami až na přechodnou lokální kožní reakci.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika,

Pardubická krajská nemocnice, a. s.

Backonja M, Wallace MS, Blansky ER,

Cutler BJ, Malan P, et al.

Lancet Neurol 2008; 7: 1106–1112.